

32회 CAG 반복만을 가진 환자에서 발생한 늦은 발병 척수소뇌실조증 2형

나승희 김태원 김성훈^a 홍윤정^a

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 신경과, 가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 신경과^a

Late-Onset Spinocerebellar Ataxia 2 with Only 32 CAG Repeats

Seunghee Na, MD, Taewon Kim, MD, PhD, Seong-Hoon Kim, MD, PhD^a, Yun Jeong Hong, MD, PhD^a

Department of Neurology, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Department of Neurology, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea^a

Address for correspondence

Taewon Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea
Tel: +82-32-280-5010
Fax: +82-32-280-5244
E-mail: kimtaewon79@gmail.com

Received January 4, 2026

Revised April 16, 2026

Accepted April 27, 2026

Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is an autosomal dominant disorder caused by CAG trinucleotide repeat expansion in the ATXN2 gene. Only a few SCA2 patients with intermediate alleles (32-34 repeats) have been reported. Herein, we describe a patient confirmed to have SCA2 with 32 CAG repeats in ATXN2. A 66-year-old man presented with progressive unsteadiness and dysarthria for several months. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse cerebellar atrophy, and genetic analysis confirmed 32/22 CAG repeats in ATXN2. CAG repeat counts in ATXN2 are typically approximately 22 in 90% of the general population, with very low polymorphism. These findings suggest that even a minimal expansion beyond the normal upper limit may be sufficient to cause disease, albeit with a markedly delayed onset.

J Korean Neurol Assoc 44(3):231-233, 2026

Key Words: Spinocerebellar ataxias, Trinucleotide repeat expansion, Cerebellar degeneration

척수소뇌실조증 2형(spinocerebellar ataxia type 2, SCA2)은 12번 염색체 12q24.1에 위치한 ATXN2 유전자에 서의 CAG 삼염기 반복 확장에 의해 발생하는 상염색체 우성 질환이다.¹ SCA2는 진행성 몸통 및 사지 운동실조, 느린 신속보기(slow saccade), 구음장애, 저반사, 추체외로계 증상으로 나타날 수 있다.² 신경병리적으로 올리브교소뇌 변성(olivopontocerebellar degeneration)을 보이며, 소뇌 푸르 키네세포(Purkinje cell)의 현저한 감소와 불량한 가지돌기분지(dendritic arborization)를 특징으로 한다.³ CAG 반복 횟수 31회 이하는 정상으로 간주되며 SCA2 환자는 보통 34회 이상의 반복 확장을 가진 대립유전자를 가진다.² 본 논문에서는 32회 CAG 반복만을 가진 SCA2로 진단된 진행성 보행 불안정

성과 실조를 보인 고령 남성 환자를 보고하고자 한다.

증 례

66세 남성이 수개월간 진행되는 보행 불안정 및 구음장애로 내원하였다. 기저 질환으로 고혈압이 있었고 유사 증상의 가족력은 없었다. 자율신경기능 이상 증상(배뇨장애, 무한증)은 없었고 활력징후는 안정적이었으며 능동기립 검사에서 기립저혈압은 확인되지 않았다.

신경계 진찰에서 구음장애와 보행실조를 확인하였고 손가락 코 검사 및 발뒤꿈치정강이 검사에서 모두 실조를 보였다. 보행은 실조성이었고 일자보행 검사에 실패하였다. 떨림이나 파

킨슨증은 관찰되지 않았고 깊은힘줄반사는 정상이었다. 신경 이과 검진에서 체위유발안진 및 도리질안진(head-shaking nystagmus)이 좌측으로($3.5^\circ/\text{s}$) 보였고 원활추종운동(smooth pursuit)은 수평 방향에서 모두 이상을 보였다. 신경 전도 검사 및 근전도 검사에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다.

뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 미만성 소뇌위축이 확인되었다(Fig.). 일반 혈액화학 검사, 비타민 수치, 갑상샘기능 검사, 종양표지자, 종양연관자가항체를 포함한 자가면역항체들(anti-GAD, yo, hu, Ri, amphiphysin, CV2, Ma2/Ta, recoverin, sox1, titin), 매우긴사슬지방산(very long chain fatty acid, VLCFA), 가슴/복부컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)을 포함한 검사 결과는 모두 정상이었다. 유전자 분석에서 SCA2유전자좌에서 32/22 CAG 반복이 확인되었다. SCA1, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 유전자, ABCD1유전자, 차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS) 검사에서는 특이한 이상 소견은 보이지 않았다.

5년 동안의 경과 관찰에서는 이전에 보인 소뇌실조증 증상 악화로 보행이 불가능하게 되었으나 인지기능 저하나 추체외로 증상, 추체로 증상 등은 동반되지 않았다.

고 찰

본 환자는 SCA2대립유전자에서 32회 CAG 반복만을 가지고 서서히 진행되는 실조를 보였다. 정상 인구에서 SCA2유전

자좌의 CAG 반복 횟수는 다형성의 정도가 매우 낮으며 정상 인구의 약 90%에서 전형적으로 22회 정도이다.^{1,2} 확장된 SCA2 대립유전자의 반복 횟수는 35회에서 최대 200회 이상까지 광범위하게 분포한다. 32-34회 CAG 반복은 침투도의 중간 영역에 해당한다. 삼염기 반복 횟수는 SCA2 환자에서 발병 연령과 음의 상관관계를 보였다.

이전에 중간 확장 대립유전자(32-34회 반복)를 가진 SCA2 환자는 소수만 보고되었으며 증상은 56세에서 70세 사이에 시작되었다.^{3,4} 이들 모두 전형적인 SCA2 환자의 평균 발병 연령(35.1 ± 14 세)보다 훨씬 고령이었다.¹ SCA2대립유전자에서 33회 반복을 가진 한 환자가 86세에 신경계 증상을 보이기 시작하였다고 보고된 바 있다.³ 이러한 늦은 증상 발현과 33회 CAG 반복은 정상 상한 기준치보다 단 하나 이상의 대립유전자 반복만으로도 질병을 유발하기에 충분하지만 그러한 대립유전자는 매우 늦은 증상 발현을 초래할 수 있음을 시사한다. 중간 확장 대립유전자로 인한 SCA2의 발현 증상은 소뇌기능 이상 또는 파킨슨증이었으며,^{2,4} 이는 전형적인 증례와 다르지 않았다.

정상(14-31회) 대립유전자와 확장(34-57회) 대립유전자 사이에는 단 3개의 CAG 반복 차이만 존재하며 이는 SCA3/마차도-요셉병(Machado-Joseph disease, MJD)보다 훨씬 작다.¹ 중간 대립유전자(32-33회 CAG 반복), 즉 질병을 유발할 수도 있고 유발하지 않을 수도 있는 중간 영역 반복의 대립유전자가 질병을 유발하는지에 대한 의문이 여러 보고에서 제기되어 왔다. 매우 늦은 발병과 점진적인 질병 진행 속도를 유발할 수 있다는 점을 고려할 때³ 중간 대립유전자로 인한 SCA2가 과소 진

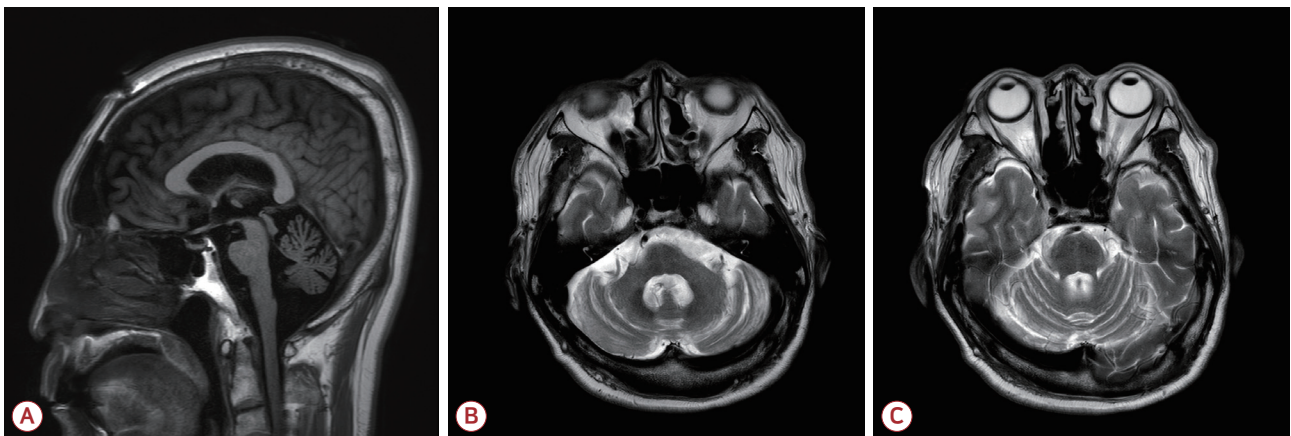


Figure. (A) Sagittal T1-weighted and (B, C) axial T2-weighted brain MRI show diffuse cerebellar atrophy. MRI; magnetic resonance imaging.

단되었을 가능성이 있다. 더욱이 확장된 SCA2대립유전자는 중단이 없는, 순수한 CAG 반복만으로 이루어져 있어⁵ 32회 CAG 반복 대립유전자는 불안정하며 후세대에서 확장될 수 있다.

한편 ATXN2유전자에서의 32회 CAG 반복은 근위축측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)과의 연관성이 보고된 반복 횟수 범위에 해당한다. 동일 가계에서 ALS와 SCA2가 각각 진단된 증례도 보고되어 있어 두 질환의 감별은 임상적으로 중요하다.⁶ 본 환자에서는 근육 위약, 근속도, 병적 반사 등 상위 및 하위 운동신경원 병변의 징후가 관찰되지 않았으며 신경전도 검사 및 근전도 검사에서도 이상 소견이 없어 ALS는 배제되었다.

저자들은 위에서 서술한 이유들로 본 환자에서 관찰된 SCA2대립유전자의 32회 CAG 반복이 소뇌기능 이상 증상의 늦은 발병에 기여하였을 것으로 추정한다. 유전 상담의 중요성과 신경계 악화가 일상생활에 미치는 부정적 영향을 고려할 때 소뇌실조 환자에서 유전성 실조에 대한 철저한 검사와 신중한 임상적 상관관계 분석이 필요하다.

REFERENCES

1. Cancel G, Dürr A, Didierjean O, Imbert G, Bürk K, Lezin A, et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum Mol Genet* 1997;6:709-715.
2. Geschwind DH, Perlman S, Figueroa CP, Treiman LJ, Pulst SM. The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1997;60:842-850.
3. Fernandez M, McClain ME, Martinez RA, Snow K, Lipe H, Ravits J, et al. Late-onset SCA2: 33 CAG repeats are sufficient to cause disease. *Neurology* 2000;55:569-572.
4. Kim JM, Hong S, Kim GP, Choi YJ, Kim YK, Park SS, et al. Importance of low-range CAG expansion and CAA interruption in SCA2 Parkinsonism. *Arch Neurol* 2007;64:1510-1518.
5. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996;14:269-276.
6. Nezhad HG, Franklin JP, Alix JJP, Moll T, Patrick M, Cooper-Knock J, et al. Simultaneous ALS and SCA2 associated with an intermediate-length ATXN2 CAG-repeat expansion. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2021;22:579-582.